

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
17 avril 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/030878 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 9/50

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/03443

(22) Date de dépôt international : 9 octobre 2002 (09.10.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/12999 9 octobre 2001 (09.10.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
FLAMEL TECHNOLOGIES [FR/FR]; 33 Avenue du  
Docteur Georges Lévy, F-69200 Venissieux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :  
LEGRAND, Valérie [FR/FR]; 8 rue de la Victoire,  
F-69003 Lyon (FR). CASTAN, Catherine [FR/FR]; Le  
Verger du Gontey, 55 Chemin du May, F-69530 Orlenas

(FR). MEYRUEIX, Rémi [FR/FR]; 42, rue H. Berlioz,  
Le Bois Saint Rambert, F-69009 Lyon (FR). SOULA,  
Gérard [FR/FR]; 33, rue Nungesser, F-69330 Meyzieu  
(FR).

(74) Mandataire : CABINET PLASSERAUD; 84, rue d'Am-  
sterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: GALENIC MICROPARTICULATE ORAL FORMULATION FOR DELAYED AND CONTROLLED RELEASE OF  
PHARMACEUTICAL ACTIVE PRINCIPLES

(54) Titre : FORME GALENIQUE ORALE MICROPARTICULAIRE POUR LA LIBERATION RETARDEE ET CONTROLEE  
DE PRINCIPES ACTIFS PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract: The invention concerns a microparticulate system for delayed and controlled release of active principles whereof the in vivo absorption window is essentially limited to the high parts of the gastrointestinal tract, said system being designed for oral administration. The invention aims at providing a system for reliably releasing active principles through a double time-dependent and pH-dependent mechanism. Therefor, the invention proposes a multiple microcapsule galenic oral formulation designed so as to guarantee its therapeutic efficacy, and wherein the release of active principles is controlled by a double release-triggering mechanism: time-triggering and pH-triggering. Said system consists of microcapsules (200 to 600 µm) comprising a core of active principles coated with a coating film (not more than 40 wt. %) including a hydrophilic polymer A (Eudragit®L) and a hydrophobic compound B (vegetable wax with melting point between 40 to 90°C), B/A ranging between 0.2 and 1.5. Said microcapsules have a dissolving behaviour in vitro such that at constant pH 1.4, a latent period ranging between 1 and 5 hours is observed followed by a release of active principles and such that the shift from pH 1.4 to of pH 6.8 results in a release of active principles without latent time in vitro.

(57) Abrégé : L'invention concerne un système microparticulaire à libération retardée contrôlée de principes actifs (PA) dont la fenêtre d'absorption in vivo est essentiellement limitée aux parties hautes du tractus gastro-intestinal, ce système étant destiné à une administration par voie orale. Le but de l'invention est de fournir un système assurant la libération du PA de façon certaine grâce à un double mécanisme de libération "temps dépendant" et "pH dépendant". Pour atteindre ce but, l'invention propose une forme galénique orale multimicrocapsulaire conçue de telle sorte que son efficacité thérapeutique soit garantie, et dans laquelle la libération du PA est régie par un double mécanisme de déclenchement de la libération: "temps déclenchant" et "pH déclenchant". Ce système est constitué de microcapsules (200 à 600 µm) comprenant un coeur en PA recouvert d'une pellicule d'enrobage (maximum 40% en poids) comprenant un polymère hydrophile A (Eudragit® L) et un composé B hydrophobe (cire végétale température de fusion = 40-90°C), avec B/A compris entre 0,2 et 1,5. Ces microcapsules ont un comportement de dissolution in vitro tel qu'à pH 1,4 constant, on observe une phase de latence comprise entre 1 et 5 heures suivie d'une libération du PA et tel que le passage de pH 1,4 à pH 6,8 entraîne une libération du PA sans temps de latence in vitro.

WO 03/030878 A2



**Publiée :**

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

## FORME GALENIQUE ORALE MICROPARTICULAIRE POUR LA LIBERATION RETARDEE ET CONTROLEE DE PRINCIPES ACTIFS PHARMACEUTIQUES

Le domaine de la présente invention est celui des systèmes microparticulaires à libération  
5 retardée et contrôlée de principe(s) actif(s) PA, destinés à une administration par voie orale.

Les PA envisagés dans la présente invention sont ceux qui ont une absorption essentiellement limitée aux parties hautes du tractus gastro-intestinal, situées en amont du colon (de la jonction iléo-coecale), et qui représentent une grande majorité des principes actifs pharmaceutiques.

10 Plus précisément, l'invention se rapporte à une forme galénique microparticulaire à libération retardée et contrôlée pour laquelle la phase de libération contrôlée est déclenchée de façon certaine grâce à un double mécanisme : libération "temps dépendant" déclenchée au bout d'une certaine durée de séjour dans l'estomac et libération "pH dépendant" déclenchée par un changement de pH lors de l'entrée des particules dans le petit intestin et qui débute sans temps de  
15 latence. Les microparticules de la présente invention sont des microcapsules contenant au moins un Principe Actif (PA) –à l'exclusion du Périndopril –, de granulométrie comprise entre 100 et 1 200 microns individuellement recouvertes par une pellicule d'enrobage permettant la libération retardée et contrôlée du PA.

20 Les systèmes à libération retardée et contrôlée de PA sont particulièrement utiles lorsqu'il est souhaitable, pour des raisons de chronobiologie, que le PA soit "bioabsorbé" à une heure précise de la journée afin d'être en phase avec le cycle circadien. Cette approche est appropriée aux traitements du cancer, de l'hypertension, de l'administration de drogues anti inflammatoires ou de la régulation de la glycémie dans le traitement des diabètes. Il peut être par exemple  
25 avantageux que le PA soit bioabsorbé très tôt le matin afin d'assurer une couverture thérapeutique au réveil du patient sans pour autant le contraindre à un réveil prématuré. Pour ce faire, le système galénique ingéré par le patient, par exemple le soir après le repas, doit permettre une libération retardée du PA.

30 Cependant, la première règle imposée au galéniste est de garantir que le médicament prescrit sera absorbé par le patient. Dans le cas d'une forme à libération retardée, il est donc crucial d'avoir une totale garantie de libération du principe actif à un instant déterminé de façon à obtenir l'effet thérapeutique. Or, force est de constater que les formes à libération retardée ne peuvent assurer de façon certaine la libération du PA dans un délai prescrit. Ce problème devient  
35 particulièrement aigu dans le cas, où il est vital pour le patient que cette libération ait effectivement lieu, comme par exemple celui du traitement des maladies cardiovasculaires ou du diabète.

- En effet, de manière conventionnelle, les formes à libération retardée sont obtenues par revêtement du PA par une couche de polymère entérique par exemple de copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthylique d'acide méthacrylique: EUDRAGIT®L. Ce type de revêtement entérique est connu pour présenter une perméabilité réduite dans les conditions de pH acide de l'estomac et se dissoudre lorsque le pH remonte à une valeur proche de celle régnant dans le petit intestin, libérant ainsi le PA. Cependant, la variabilité intra et interindividuelle des conditions de pH gastrique et de la durée de la vidange gastrique ne permettent pas d'assurer de façon certaine la libération du PA après une durée déterminée.
- 10 Les systèmes à libération retardée purement "temps dépendant" c'est à dire pour lesquels la libération du PA se déclenche au bout d'une durée déterminée de séjour dans le tractus gastro-intestinal ne sont pas non plus satisfaisants. En effet, du fait de la variabilité intra et inter individuelle du temps de résidence gastrique, la libération du PA peut se produire après que celui ci soit passé devant sa fenêtre d'absorption, qui est localisée pour une majorité des PA dans la
- 15 partie haute du tractus gastro-intestinal. La bio-absorption peut ainsi être très faible, voire nulle.

- Dans ce contexte, il serait particulièrement avantageux de disposer d'une forme galénique à libération retardée et contrôlée du PA permettant d'assurer de façon certaine la libération du PA grâce à un double mécanisme de déclenchement de la libération du PA : libération "temps
- 20 dépendant" déclenchée au bout d'une durée contrôlée dans l'estomac, sans changement de pH, et libération "pH dépendant" déclenchée par une remontée du pH lorsque la forme galénique pénètre dans l'intestin. Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de PA mis en série confèreraient au système galénique une grande sécurité d'emploi. La libération du PA serait ainsi garantie après un temps de latence prééglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur,
- 25 c'est-à-dire même si la forme galénique n'est pas passée de l'estomac dans l'intestin.

- Afin de minimiser la variabilité interindividuelle de l'absorption du PA, il est nécessaire d'ajuster le temps de latence précédant la libération du PA dans l'estomac en prenant en considération les conditions physiologiques du tractus gastro-intestinal chez l'homme. D'après les
- 30 résultats bien connus de Davis et al., J. of Controlled Release, 2, 27-38 (1985), le temps de résidence dans l'estomac d'une préparation est très variable, de l'ordre de 0,5 à 10 heures. Il serait donc particulièrement avantageux de disposer d'une forme galénique libérant le principe actif dans l'estomac après un temps de latence donné, constant et compris dans cet intervalle 0,5-10 heures de façon à ce que, d'un individu à l'autre, ou même d'un jour à l'autre pour le même individu, le
- 35 temps d'action du médicament soit le même.

En outre, afin d'optimiser la biodisponibilité des PA dont l'absorption est limitée principalement aux parties hautes du tractus gastro-intestinal, il serait avantageux que la libération "pH dépendante" dans l'intestin s'effectue sans temps de latence car sinon, le PA ne sera pas libéré dans sa fenêtre d'absorption et par voie de conséquence, le patient ne sera pas traité.

5

Un autre intérêt unique d'un tel système serait de permettre d'obtenir, par mélange avec une forme galénique à libération immédiate de PA, ou encore par mélange avec une autre forme galénique à libération retardée et contrôlée de PA, des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération de PA (un seul ou plusieurs PA identiques ou différents) ou assurant par un  
10 réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.

Il serait aussi avantageux que la forme à libération retardée et contrôlée soit constituée d'une pluralité de microcapsules de diamètre inférieur à 2000 microns. En effet, pour une telle forme, la dose de PA à administrer se répartit entre un grand nombre de microcapsules  
15 (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg) et présente de ce fait les avantages intrinsèques suivants :

- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du PA devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du PA.
- 20 • La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.
- La sensibilité à la variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange, qui  
25 s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA : "dose dumping". Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en PA. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PA agressif.
- 30 • Il est possible de combiner plusieurs formes galéniques (libération immédiate et/ou retardée et/ou prolongée) comportant un ou plusieurs principes actifs, dans ces systèmes "multimicrocapsulaires".
- Il est possible de présenter ces microcapsules sous forme de sachet, gélule ou comprimé. Dans les cas où la dose de PA est élevée (500 mg ou plus) les formes  
35 monolithiques sont de trop grandes dimensions pour être facilement avalées. Il est alors particulièrement intéressant de disposer d'une forme microparticulaire qui assure

la libération retardée et contrôlée du PA que l'homme de l'art peut mettre en forme de comprimés délitables ou de sachets.

Enfin, il serait également souhaitable que la pellicule d'enrobage autour des microcapsules  
5 soit de faible épaisseur. En effet, un enrobage de forte épaisseur aurait plusieurs conséquences négatives :

- (a) la fraction massique en excipient dans la forme galénique serait trop élevée, d'où une masse de médicament trop importante pour être avalée aisément et donc, in fine, des problèmes d'observance qui mettent en péril le succès du traitement ;
- 10 (b) le temps de fabrication des microcapsules serait très long.

En définitive, il serait donc particulièrement intéressant de disposer d'une forme galénique orale microparticulaire à libération retardée et contrôlée de PA, ayant simultanément les propriétés suivantes :

- 15 • la libération du PA peut se déclencher de deux façons :
  - par libération dépendante du temps également dénommée "temps dépendant" lorsque la durée de séjour des particules dans l'estomac excède une durée de 5 heures ;
  - par libération dépendante d'une variation de pH, également dénommée "pH dépendant", qui débute sans temps de latence lorsque le système pénètre dans l'intestin et que le pH s'accroît. Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de PA mis en série garantissent la libération du PA après un temps de latence préétabli, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur ;
- 20 • elle est constituée d'une pluralité de microcapsules de PA enrobé, de petite taille ;
- la fraction massique en excipients d'enrobage est limitée.

25

La libération retardée ou contrôlée de PA a fait l'objet de nombreux travaux.

Ainsi, la demande PCT W0-A-96/11675 décrit des microcapsules pour l'administration per os de principes actifs médicamenteux et/ou nutritionnels (PA), dont la taille est inférieure ou égale  
30 à 1000  $\mu\text{m}$ . Ces microcapsules sont constituées par des particules qui sont enrobées par un matériau d'enrobage constitué par un mélange d'un dérivé polymérique filmogène (éthylcellulose), d'un agent plastifiant hydrophobe (huile de ricin), d'un agent tensioactif et/ou lubrifiant (stéarate de magnésium) et d'un polymère azoté (PolyVinylPyrrolidone : PVP). Ces microcapsules sont également caractérisées par leur aptitude à séjourner longtemps (au moins 5 heures) dans l'intestin  
35 grêle et à permettre, lors de ce séjour, l'absorption du PA sur une période supérieure au temps de transit naturel dans l'intestin grêle.

Les microcapsules selon cette demande n'apportent pas de solution au problème particulier de la libération retardée et contrôlée de PA, avec un déclenchement "temps dépendant" et "pH dépendant" du PA.

- 5           La demande FR-A-00 14876 décrit un médicament de traitement des diabètes de type II, comprenant plusieurs milliers de microcapsules d'anti-hyperglycémiques (metformine) constituées chacune par un coeur comportant au moins un anti-hyperglycémique et par une pellicule d'enrobage (e.g acide stéarique et éthylcellulose) appliquée sur le coeur et permettant la libération prolongée in vivo de l'anti-hyperglycémique. Ces microcapsules ont une granulométrie comprise
- 10   entre 50 et 1000  $\mu\text{m}$ .

Cette demande FR-A-00 14876 n'indique pas comment obtenir la libération retardée et contrôlée de PA, avec un déclenchement "temps dépendant" et "pH dépendant" du PA.

- 15           La demande de brevet européen EP-A-0 609 961 divulgue des granulés oraux de morphine, permettant la libération contrôlée du PA s'accéléralant par la remontée du pH.

Ces granulés comportent :

- ... un coeur en sucre ( $\phi = 100$  à  $1700 \mu\text{m}$ ),
- enrobé d'une couche d'actif avec un liant (PVP ou HydroxyPropyl-MéthylCellulose : HPMC),
- 20   - et une enveloppe extérieure à base :
  - ♦ d'un polymère insoluble indépendamment du pH (éthylcellulose ou copolymère d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium: EUDRAGIT® RS ou RL),
  - ♦ d'un polymère entérique insoluble à pH acide (copolymère d'acide méthacrylique et d'ester méthylique d'acide méthacrylique: EUDRAGIT® L),
  - 25   ♦ d'un composant partiellement soluble à pH acide (polyéthylène-glycol, PVP, HPMC, Alcool PolyVinylique: APV),
  - ♦ éventuellement un plastifiant (diéthylphtalate),
  - ♦ et éventuellement une charge (talc).

- 30           Les fractions massiques en PA sont par exemple: 41 %, 38 %, 29 %, et les fractions massiques en enveloppe extérieure e.g. : 14,1 %, 21,5 %, et 12,3 % (poids).

La libération du PA est présente à tout pH et s'amplifie lorsque le pH passe de pH 1,2 à pH 7,5. Il s'agit donc d'une forme à libération prolongée et non retardée.

- 35           L'article de H. YOSHINO intitulé "*Design and evaluation of time-controlled release systems for site-specific oral drug delivery to the GI tract*" paru dans *current status on targeted drug delivery to the GI tract*, Capsugel library, Symp. Ser., Short Hills 22/04, London 6/05, Tokyo 14/05, p.185-190, (1993), décrit des systèmes galéniques multiparticulaires oraux à libération retardée et contrôlée, induite par un acide organique et par le temps de séjour dans le TGI. Ces

- systèmes sont constitués de microcapsules de 1000 µm comportant un cœur neutre en sucre enrobé d'une couche d'actif mélangé avec un acide organique (acide succinique) et une couche externe en copolymère d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium (EUDRAGIT® RS). L'acide organique est décrit comme permettant une libération rapide du PA après la phase de latence ; Cet
- 5 acide organique est transporté par l'eau ayant pénétré dans les microcapsules dans la couche externe entérique. Il concourt alors à la modification de la perméabilité de l'enrobage, pour permettre la diffusion rapide du PA hors des microcapsules. La présence de cet acide, en contact intime avec le PA peut être préjudiciable à ce dernier.
- 10 Le brevet US-B-6,033,687 décrit une formulation constituée par un mélange de deux types de granulés ( $\phi = 1,4$  mm) à base de diltiazem : des granulés à temps de latence court et des granulés à temps de latence long. Les profils de libération sont mesurés à pH 1. Ces granulés comprennent :
- ▶ un cœur neutre en sucre ( $\phi = 0,5-1,5$  mm),
  - 15 ▶ une couche de diltiazem associé à un liant (hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose, éthylcellulose, polyvinylpyrrolidone, alginate, EUDRAGIT),
  - ▶ une couche externe unique à base de lubrifiant (talc), de deux copolymères d'ester méthacrylique et de méthacrylate d'ammonium (EUDRAGIT® RS et EUDRAGIT® RL ; d'un tensioactif (laurylsulfate de sodium) et d'un plastifiant
  - 20 (triéthylcitrate).
- Dans les granulés à temps de latence court, la fraction massique de l'enrobage représente 12,3 % contre 30,3 % dans les granulés à temps de latence long. Cette technique ne permet cependant pas d'obtenir des temps de latence longs pour des taux de pelliculage inférieurs à 30 %. Par ailleurs, compte tenu de la variabilité intra et inter individuelle du temps de résidence
- 25 gastrique, ce système à libération retardée "temps dépendant" peut libérer le PA après que celui-ci soit passé devant sa fenêtre d'absorption. Il en résulte une perte importante de biodisponibilité.
- Le brevet EP-B-0 263 083 décrit une composition de revêtement de microcapsules permettant d'obtenir un profil de libération de PA d'ordre zéro et reproductible. Cette composition
- 30 de revêtement est composée d'un mélange :
- d'un polymère durcisseur assurant la tenue mécanique du revêtement et pouvant être e.g. : éthylcellulose ou copolymère(s) de l'acide méthacrylique (EUDRAGIT® E, L, S ou RS),
  - d'un composé lipophile, e.g. : acide stéarique ou paraffine,
  - 35 ○ et de talc.



Cette composition de revêtement est présente dans les microcapsules à raison de 15 à 35 % en poids, par exemple. Les ratios polymère durcisseur / composé lipophile sont par exemple de 44 et 42 % respectivement dans les exemples 4 et 5.

- 5 Les profils obtenus sont des profils sans temps de latence de durée variable. Il n'est ni enseigné, ni mentionné comment obtenir un profil à libération retardée et contrôlée déclenchée au terme du temps de latence et/ou par une variation du pH.

- 10 La demande W0-A-01/58424 A1 divulgue des microcapsules "flottantes" enrobées d'un revêtement entérique par exemple à base d' EUDRAGIT® L, de stéarate de magnésium, de talc et d'un plastifiant tel que le dibutylsébaçate. Ce revêtement peut être enveloppé dans une pellicule "bioadhésive" à base de chitosan. Comme tout revêtement entérique, le revêtement entérique selon le document W0-A-01/58424, vise une libération "pH dépendant" et non pas la conjonction d'une libération "temps dépendant" et d'une libération "pH dépendant". Par ailleurs, les figures 1 à 3 de cette demande montrent que le simple objectif de libération "pH dépendant" est très  
15 imparfaitement atteint puisque jusqu'à 20 % du PA sont libérés en deux heures seulement à pH acide constant. Les particules décrites dans cette demande flottant dans l'estomac, leur temps de séjour gastrique est décrit comme accru, si bien que l'on peut même craindre l'absence de toute libération "pH déclenchée". Finalement, la libération s'effectuerait de manière incontrôlée par les fuites parasites de PA dans l'estomac.

20

La demande de brevet européen EP-A-1 101 490 concerne une préparation pharmaceutique apte à libérer un principe actif dans le gros intestin et plus particulièrement le colon. Cette préparation peut être constituée de comprimés ou de granules comprenant un cœur et un enrobage.

- 25 Le problème technique à la base de cette invention est de proposer une forme pharmaceutique apte à permettre la libération d'une substance médicinale dans un site ciblé de la partie inférieure du petit intestin, du colon ascendant, du colon transversal, de la partie inférieure du gros intestin. Compte tenu du fait que le temps moyen de séjour dans l'estomac est de 5 heures et que 2 heures supplémentaires sont, en moyenne, nécessaires pour atteindre la partie inférieure du petit intestin,  
30 la préparation selon l'EP-A-1 101 490 est conçue pour que la substance médicinale ne se libère pas pendant 5 heures dans les conditions acides simulant l'estomac et seulement après un temps de latence de 2 heures au moins dans un fluide simulant les conditions de pH de l'intestin (cf. notamment revendication 7 EP-A-1 101 490).

- 35 Il apparaît donc que ce système ciblant les substances médicinales absorbées dans les parties inférieures de l'intestin (colon), n'est pas adapté aux substances médicinales absorbées principalement dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal. En outre, le système selon la

demande de brevet européen EP-A-1 101 490, ne prévoit pas la libération du PA selon un double mécanisme de déclenchement de la libération:

- libération dans l'estomac après un temps de latence donné, constant et compris dans l'intervalle 0,5-10 heures (mécanisme "temps dépendant")
- 5 - et libération sans temps de latence après entrée dans l'intestin (mécanisme "pH dépendant").

Enfin, le problème de la variabilité inter ou intra-individuelle du temps de résidence gastrique n'est pas résolu par la préparation selon l'EP-A-1 101 490.

10

Ainsi l'art antérieur ne comprend pas de système galénique permettant de retarder et de garantir de façon certaine la libération des PA préférentiellement absorbés dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal, par un double mécanisme de libération:

- libération "temps dépendant" après un temps de latence dans l'estomac ayant pour caractéristique d'être donné, constant et compris dans l'intervalle 0,5-10 heures
- 15 - et libération "pH dépendant" sans temps de latence.

Dans un tel état de la technique, l'un des objectifs essentiels de la présente invention est de  
20 fournir un nouveau système galénique multimicroparticulaire pour l'administration orale de principes actifs essentiellement absorbés dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal, ce système étant du type à libération retardée et contrôlée assurant la libération du PA de façon certaine et donc garantissant l'efficacité thérapeutique dudit système, grâce à un double mécanisme de libération "temps dépendant" et "pH dépendant". Ces deux facteurs déclencheurs de la  
25 libération de PA mis en série garantissent la libération du PA après un temps de latence préréglé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique formée d'une pluralité de microcapsules permettant de se soustraire à la variabilité inter et intra  
30 individuelle de la durée de la vidange gastrique, en libérant le PA à pH 1,4 selon un profil de libération retardée présentant un temps de latence de durée donnée ajustable et comprise entre 0,5 et 10 heures, suivi d'une phase de libération débutant sans temps de latence.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique formée  
35 d'une pluralité de microcapsules permettant d'une part de libérer le PA selon un profil de libération retardée à pH 1,4 avec un temps de latence donné, constant et compris entre 0,5-10 heures et selon un temps de demi libération  $t_{1/2}$  compris entre 0,25 et 35 heures, et d'autre part, de libérer le PA

lorsque le pH passe de 1,4 à 6,8, et ce sans temps de latence et avec un  $t_{1/2}$  compris entre 0,25 et 20 heures.

Un objectif essentiel de la présente invention est contrôlé lorsque le pH passe de 1,4 à 6,8.

5

Un objectif de la présente invention est de proposer une forme galénique constituée d'un grand nombre, par exemple de l'ordre de plusieurs milliers, de microcapsules, cette multiplicité assurant statistiquement une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du PA dans tout le tractus gastro-intestinal, de sorte qu'il en résulte un meilleur contrôle de la biodisponibilité et donc

10

une meilleure efficacité.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées évitant l'emploi de fortes quantités d'enrobant, la fraction massique d'enrobant étant comparable à celle des formes monolithiques.

15

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées permettant de présenter le PA sous une forme facile à avaler : sachet ou comprimé délitable.

20

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées permettant de mélanger plusieurs principes actifs différents.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme pharmaceutique formée d'une pluralité de microcapsules enrobées contenant chacune un cœur neutre.

25

S'étant fixés les objectifs ci-dessus, parmi d'autres, les inventeurs ont eu le mérite de mettre au point, pour assurer une libération certaine des PA principalement absorbés dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal et une bonne bioabsorption des principes actifs pharmaceutiques, un système galénique multimicrocapsulaire :

30

- o garantissant l'absorption du PA dans sa fenêtre d'absorption, laquelle est limitée principalement aux parties hautes du tractus gastro-intestinal;
- o assurant ainsi une efficacité thérapeutique certaine de ce système ou de cette forme galénique ;
- o et ayant pour caractéristique essentielle un double déclenchement de la libération de PA.

35

Cela représente un progrès majeur par rapport aux systèmes à libération contrôlée de PA connus jusqu'alors, dans lesquels la libération du PA est déclenchée par un seul facteur : le temps de séjour dans le tractus gastro-intestinal pour certains systèmes, une variation de pH pour d'autres systèmes.

5

Ainsi, l'invention qui satisfait aux objectifs exposés ci dessus, parmi d'autres, concerne une forme galénique orale microparticulaire à libération retardée et contrôlée d'au moins un PA –à l'exclusion du périndopril-, ce PA ayant une fenêtre d'absorption in vivo essentiellement limitée aux parties hautes du tractus gastro-intestinal,

10 ladite forme étant conçue afin de garantir son efficacité thérapeutique en garantissant son absorption in vivo et étant caractérisée :

- en ce que la libération du PA, est régie par deux mécanismes distincts de déclenchement, l'un étant basé sur une variation de pH et l'autre permettant la libération du PA, au bout d'un temps prédéterminé de résidence dans l'estomac,
- 15 - et en ce que son comportement de dissolution in vitro (réalisé selon les indications de la pharmacopée européenne 3<sup>ème</sup> édition intitulée : "Essai de la dissolution des formes orales solides" : dissolutes de type II effectué en conditions SINK maintenu à 37 °C et agité à 100 tours/min), est tel que :
  - à pH constant 1,4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de
  - 20 durée inférieure ou égale à 5 heures, de préférence comprise entre 1 à 5 heures ;
  - le passage, pendant la phase de latence, de pH 1,4 à pH 6,8, conduit à une phase de libération débutant sans temps de latence.

25

Suivant un mode préféré de réalisation de l'invention, la forme galénique orale microparticulaire est constituée par une pluralité de microcapsules, contenant au moins un Principe Actif (PA) principalement absorbés dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal – à l'exclusion du périndopril -, ces microcapsules étant du type de celles :

- ♦ constituées par des particules de PA recouvertes chacune d'au moins une pellicule d'enrobage, cette pellicule d'enrobage étant constituée d'un matériau composite :
  - 30 ○ comprenant :
    - au moins un polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre,
    - au moins un composé hydrophobe B ;
  - 35 ○ et représentant une fraction massique (% poids par rapport à la masse totale des microcapsules)  $\leq 40$  ;

♦ de diamètre inférieur à 2000 microns et de préférence compris entre 200 et 800 microns et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 600 microns ;  
caractérisées en ce que leur pellicule d'enrobage est constituée par un composite à base de A et de B, dans lequel :

- 5           → le ratio pondéral B/A, est compris entre 0,2 et 1,5, de préférence entre 0,5 et 1,  
          → le composé B hydrophobe est sélectionné parmi les produits cristallisés à l'état solide et ayant une température de fusion  $T_B \geq 40^\circ\text{C}$ , de préférence  $T_B \geq 50^\circ\text{C}$ , et plus préférentiellement encore  $40^\circ\text{C} \leq T_B \leq 90^\circ\text{C}$ .

10           Suivant une caractéristique préférée de l'invention, le polymère hydrophile A est choisi parmi :

- les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle (e.g méthyle) d'acide (méth)acrylique (EUDRAGIT ® S ou L) et leurs mélanges
- les dérivés de la cellulose, de préférence : cellulose acétate et/ou phtalate,
- 15           hydroxypropylméthylcellulose phtalate, hydroxypropylméthylcellulose acétate et/ou succinate ;
- et leurs mélanges.

Les polymères A préférés sont des copolymères d'acide (méth)acrylique et d'esters alkyle (e.g. méthyle) d'acide (méth)acrylique. Ces copolymères, qui sont par exemple du type de ceux commercialisés par la société RÖHM PHARMA POLYMERS sous les marques déposées EUDRAGIT® des séries L et S (comme par exemple les EUDRAGIT® L100, S100, L30D-55 et L100-55), sont des (co)polymères, entériques, anioniques et solubles en milieu aqueux à des pH supérieurs à ceux rencontrés dans l'estomac.

25

Suivant une autre caractéristique préférée de l'invention, le composé B est choisi parmi le groupe de produits suivants :

- cires végétales prises à elles seules ou en mélanges entre-elles, telles que celles commercialisées sous les marques DYNASAN ® P60; DYNASAN ® 116, entre
- 30           autres;
- huiles végétales hydrogénées prises à elles seules ou en mélange entre-elles ; de préférence choisies dans le groupe comprenant : l'huile de coton hydrogénée, l'huile de soja hydrogénée, l'huile de palme hydrogénée et leurs mélanges;
- mono et/ou di et/ou tri esters du glycérol et d'au moins un acide gras, de préférence
- 35           l'acide béhénique, pris à eux seuls ou en mélange entre eux ;
- et leurs mélanges.

Le mécanisme de déclenchement de la libération du PA sans variation de pH, au bout d'un temps prédéterminé de résidence dans l'estomac, résulte notamment du contrôle de la vitesse d'hydratation des microcapsules et/ou de la dissolution d'un ou plusieurs composants des microcapsules. Par exemple, et sans vouloir être limitatif, l'hydratation de la microcapsule peut être contrôlée :

- o par la présence, dans les microcapsules, de produits hydrophiles qui permettent d'ajuster la pression osmotique ou de provoquer un gonflement des microcapsules,
- o ou par le réglage de la perméabilité à l'eau de la pellicule d'enrobage;
- o ou par la création d'une microporosité dans la pellicule d'enrobage,
- o ou même par l'hydratation ou la dissolution d'un composé de la pellicule d'enrobage.

L'un des avantages déterminants du système galénique multimicrocapsulaire, à libération retardée et contrôlée de PA, selon l'invention, est de faire intervenir in vivo deux facteurs déclencheurs de la libération du PA dans le tractus gastro-intestinal, à savoir :

- la durée de séjour dans l'estomac : libération "temps déclenchée",
- la variation de pH : libération "pH déclenchée".

Ces deux facteurs déclencheurs de la libération de PA sont en série, de sorte qu'ils confèrent au système galénique une grande sécurité d'emploi. La libération du PA est ainsi garantie après un temps de latence prérégulé, même si la variation de pH n'est pas intervenue comme déclencheur. Les problèmes de variabilité interindividuelle sont ainsi surmontés. L'efficacité thérapeutique du médicament comprenant un tel système galénique est assurée, en respectant une chronobiologie prédéterminée et adaptée à la performance thérapeutique visée.

En outre, pour les PA considérés dans la présente invention dont la fenêtre d'absorption est limitée aux parties hautes du tractus gastro-intestinal, il est particulièrement avantageux que la forme à libération retardée puis contrôlée soit une pluralité de microcapsules. En effet, pour une telle forme, la dose de PA à administrer se répartit entre un grand nombre de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg) et présente de ce fait les avantages intrinsèques suivants :

- Le temps de séjour des microcapsules dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal peut être prolongé, ce qui assure un accroissement de la durée de passage du PA devant les fenêtres d'absorption et maximise ainsi la biodisponibilité du PA.
- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération retardée et contrôlée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs

vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.

- La variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- 5 • On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA : "dose dumping ". Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en PA. On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de PA agressif.
- 10 • Il est possible de présenter ces microcapsules sous forme de sachet, gélule ou comprimé. Dans les cas où la dose de PA est élevée (500 mg ou plus) les formes monolithiques sont de trop grandes dimensions pour être facilement avalées. Il est alors particulièrement intéressant de disposer d'une forme microparticulaire qui assure la libération retardée et contrôlée du PA que l'homme de l'art peut mettre en forme de comprimés délitables ou de sachets.

15

Le système galénique multimicrocapsulaire selon l'invention permet d'assurer de manière sûre une libération retardée et contrôlée du PA dans le TGI, grâce à deux déclencheurs et de se soustraire ainsi à la variabilité inter et intra individuelle des conditions de la vidange gastrique, tout en étant viable économiquement et facile à ingérer (observance optimisée).

20

Selon une caractéristique particulièrement avantageuse du mode de réalisation préféré, à pH constant 1,4, la phase de libération contrôlée suivant la phase de latence est telle que le temps de libération de 50 % poids de PA ( $t_{1/2}$ ) se définit comme suit (en heures) :

		$0,25 \leq t_{1/2} \leq 35$
25	de préférence	$0,5 \leq t_{1/2} \leq 20.$

En pratique, la phase de libération du profil de libération in vitro du PA à pH 1,4 constant, possède un temps de demi-libération qui est ajustable.

30

Selon une autre caractéristique intéressante du mode de réalisation préféré, la phase de libération suivant le passage de pH 1,4 à pH 6,8, qui s'effectue sans temps de latence, est telle que le temps de libération de 50 % du PA ( $t_{1/2}$ ) se définit comme suit (en heures) :

		$0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$
35	de préférence	$0,5 \leq t_{1/2} \leq 15.$

De préférence, les microcapsules selon l'invention comprennent une seule pellicule d'enrobage composite AB. Cela simplifie leur préparation et limite le taux d'enrobage.

De préférence, le PA est déposé sur un coeur neutre de diamètre compris entre 200 et 800 microns et de préférence compris entre 200 et 600 microns.

- 5        Sans que cela ne soit limitatif, le coeur neutre hydrophile peut contenir du sucrose et/ou du dextrose et/ou du lactose, ou bien encore être constitué par une microsphère de cellulose.

Avantageusement, l'enrobage des microcapsules peut comprendre outre les constituants essentiels A et B, d'autres ingrédients classiques et connus de l'homme du métier, tels  
10        que notamment :

- des colorants ;
- des plastifiants comme par exemple le dibutylsébacate ;
- des composés hydrophiles comme par exemple la cellulose et ses dérivés ou la polyvinylpyrrolidone et ses dérivés ;
- 15        et leurs mélanges.

Avantageusement, le PA est déposé par les techniques connues de l'homme de l'art, par exemple la technique de spray coating en lit d'air fluidisé, sur des coeurs neutres de diamètre compris entre 200 et 800 microns et de préférence 200 et 600 microns.

20

Sur le plan quantitatif, la monocouche d'enrobant représente au plus 40 %, de préférence au plus 30 % en poids des microcapsules. Un tel taux limité d'enrobage permet de réaliser des unités galéniques contenant chacune une haute dose de principe actif, sans dépasser une taille rédhibitoire au regard de la déglutition. L'observance et donc le succès du traitement ne peuvent  
25        que s'en trouver améliorés.

Qualitativement parlant, le PA des microcapsules selon l'invention est absorbable essentiellement dans les parties hautes du tractus gastro-intestinal et il est avantageusement choisi parmi l'une des familles de substances actives suivantes : antiulcéreux, antidiabétiques,  
30        anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti-inflammatoires, analgésiques, anti-épileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou  
35        antiallergiques.

On peut également se référer à la liste de principes actifs donnés dans la demande EP-A-0 609 961 aux pages 4 à 8.



De manière préférée, le PA est sélectionné parmi les composés suivants : metformine, acide acétylsalicylique, amoxicilline, pentoxifylline, prazosine, acyclovir, nifedipine, diltiazem, naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, fentiazac, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, nifedipine, 5 terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazépine, ranitidine, énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, fampiclovir, spironolactone, 5-asa, quinidine, morphine, pentazocine, paracétamol, oméprazole, métoclopramide et leurs mélanges.

La forme galénique orale microparticulaire selon l'invention peut être un comprimé, 10 avantageusement orodispersible, une poudre ou une gélule.

Les microcapsules décrites ci-dessus peuvent être utilisées pour la fabrication de nouvelles préparations pharmaceutiques ou diététiques de divers PA, ayant des performances thérapeutiques ou diététiques optimisées et se présentant de préférence sous forme de comprimés 15 avantageusement délitables et plus préférablement encore orodispersibles, de poudres ou de gélules.

Ces microcapsules sont d'autant plus intéressantes qu'elles sont en outre parfaitement tolérées par l'organisme, notamment au niveau gastrique et par ailleurs peuvent être obtenues de 20 façon aisée et économique.

La présente invention concerne, en outre, ces nouvelles préparations pharmaceutiques ou diététiques en tant que telles, originales dans leur structure, leur présentation et leur composition. De telles préparations pharmaceutiques ou diététiques sont administrées per os, de préférence par 25 doses journalières uniques.

Il est à noter qu'il peut être intéressant de mélanger dans une même gélule, un même comprimé ou une même poudre, au moins deux types de microcapsules à cinétiques de libération différentes mais comprises dans le cadre caractéristique de l'invention.

30 On peut également mélanger les microcapsules selon l'invention avec une certaine quantité de PA immédiatement disponible dans l'organisme.

Il est également envisageable d'associer des microcapsules contenant des PA différents.

En outre, un autre objet de l'invention est un système galénique (pharmaceutique ou diététique), de préférence sous forme de comprimé, avantageusement délitable et plus 35 préférablement encore orodispersibles, de poudre ou de gélule, caractérisé en ce qu'il comprend des microcapsules, telles que décrites supra.

Par ailleurs, l'invention vise l'utilisation des microparticules telles que définies ci-dessus, pour la préparation de formes galéniques orales microparticulaires, pharmaceutiques ou diététiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement orodispersibles, de poudres ou de gélules.

- 5        Enfin, l'invention vise également un procédé de traitement thérapeutique caractérisé en ce qu'il consiste en une ingestion selon une posologie déterminée, d'un médicament comprenant les microcapsules telles que définies ci-dessus.

L'invention sera mieux expliquée par les exemples ci-après, donnés uniquement à titre d'illustration et permettant de bien comprendre l'invention et de faire ressortir ses variantes de  
10 réalisation et/ou de mise en oeuvre, ainsi que ses différents avantages.

### EXEMPLES

- 15 Description des figures :

- La figure 1 représente les profils de libération in vitro des microcapsules de l'exemple 1, à pH 1,4 : —●— et à pH 1,4 pendant 3 heures puis à pH 6,8 à partir de T = 3 heures : —□—, en % en poids (% D) de metformine dissoute en fonction du temps T en heures ;
- 20 - La figure 2 représente les profils de libération in vitro des microcapsules de l'exemple 2, à pH 1,4 : —●—, et à pH 1,4 pendant 2 heures puis à pH 6,8 à partir de 2 heures : —□—, en % en poids (% D) d'acyclovir en fonction du temps T en heures ;
- La figure 3 représente les profils de libération in vitro des microcapsules de l'exemple 3, à pH 1,4 : —■— et à pH 6,8 : —□—, en % en poids (% D) de metformine en fonction du temps T en heures .

25

### EXEMPLES

- 30 **Exemple 1 : Préparation de microcapsules conduisant à une libération de metformine, HCl retardée et prolongée à double mécanisme**

75 g de Metformine, HCl (Chemsource) et 75 g de PVP sont dissous dans 1350 g d'isopropanol. La solution est pulvérisée sur 850 g de microsphères neutres (NP Pharm). dans un spray coater Glatt® GPCG3.

- 35        93,3 g d'huile de palme hydrogénée (Hüls) -B- et 140 g d'Eudragit® L100 (Röhm) -A- sont dissous à chaud dans de l'isopropanol. B/A = 0,66. La solution est pulvérisée sur 700 g de microparticules préparées précédemment. Les conditions de pelliculage sont : Température d'entrée : 45°C, débit de pulvérisation : 8-12 g/min, pression d'atomisation : 1,5 bar.

Les microcapsules ont été testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée à 37°C et sous une agitation de 100 tours/min dans les milieux suivants :

- a) HCl à pH 1,4
- b) HCl à pH 1,4 pendant 3 heures puis milieu tampon  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  / NaOH à pH 6,8

5 Les profils de libération sont présentés sur la figure 1.

Ces profils sont caractéristiques d'une libération retardée puis prolongée à double mécanisme : absence de libération pendant 2 heures suivie par une libération prolongée sans changement de pH et suivie enfin par une libération accélérée par le changement de pH.

10

#### Exemple 2 : Préparation de microcapsules conduisant à une libération d'Acyclovir retardée et prolongée à double mécanisme

75 g d'Acyclovir et 75 g de PolyvinylPyrolidone PLASDONE® K29/32 sont dissous  
15 dans 833 g d'isopropanol. La solution est pulvérisée sur 850 g de microsphères neutres (NP Pharm), dans un spray coater Glatt® GPCG3.

93,3 g d'huile de palme hydrogénée (Hüls) -B- et 140 g d'EUDRAGIT® L100 (Röhm) -  
A- sont dissous à chaud dans de l'isopropanol. B/A = 0,66. La solution est pulvérisée sur 700 g de  
microparticules préparées précédemment. Les conditions de pelliculage sont : Température  
20 d'entrée : 45°C, débit de pulvérisation : 8-12 g/min, pression d'atomisation : 1,5 bar.

Les microcapsules ont été testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée à 37°C et sous une agitation de 100 tours/min dans les milieux suivants :

- c) HCl à pH 1,4
- d) HCl à pH 1,4 pendant 3 heures puis milieu tampon  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  / NaOH à pH 6,8

25 Les profils de libération sont présentés sur la figure 2.

Le profil de libération de l'Acyclovir obtenu à pH 1,4 est caractéristique d'une libération retardée et prolongée, à double mécanisme de déclenchement de la libération.

30

#### Exemple 3 : Préparation de microcapsules conduisant à une libération de metformine, HCl retardée et prolongée à double mécanisme

105 g d'huile de palme hydrogénée (Hüls) -B-, 30 g de dibutyl sébacate et 165 g  
35 d'Eudragit® L100 (Röhm) -A- sont dissous à chaud dans de l'isopropanol. B/A = 0,64. La solution est pulvérisée sur 700 g de granulés de Metformine (95,5% Metformine / 4,5% PVP). Les conditions de pelliculage sont : Température d'entrée : 45°C, débit de pulvérisation : 8-12 g/min, pression d'atomisation : 1,5 bar.

Les microcapsules ont été testées dans un dissolutest de type II conforme à la Pharmacopée à 37°C et sous une agitation de 100 tours/min dans les milieux suivants :

- e) HCl à pH 1,4
- f) milieu tampon  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  / NaOH à pH 6,8

5 Les profils de libération sont présentés sur la figure 3.

Ces profils sont caractéristiques d'une libération retardée puis prolongée à double mécanisme : absence de libération pendant 2 heures à pH acide et libération rapide à pH neutre.

## REVENDICATIONS

- 1 - Forme galénique orale microparticulaire à libération retardée et contrôlée d'au moins un PA -à l'exclusion du périndopril-, ce PA ayant une fenêtre d'absorption in vivo essentiellement limitée aux parties hautes du tractus gastro-intestinal, ladite forme étant conçue afin de garantir son efficacité thérapeutique en garantissant son absorption in vivo et étant caractérisée :
- en ce que la libération du PA, est régie par deux mécanismes distincts de déclenchement, l'un étant basé sur une variation de pH et l'autre permettant la libération du PA, au bout d'un temps prédéterminé de résidence dans l'estomac,
  - et en ce que son comportement de dissolution in vitro (réalisé selon les indications de la pharmacopée européenne 3<sup>ème</sup> édition intitulée : "Essai de la dissolution des formes orales solides" : dissolutest de type II effectué en conditions SINK maintenu à 37 °C et agité à 100 tours/min), est tel que :
    - à pH constant 1,4, le profil de dissolution comporte une phase de latence de durée inférieure ou égale à 5 heures, de préférence comprise entre 1 à 5 heures ;
    - le passage, pendant la phase de latence, de pH 1,4 à pH 6,8, conduit à une phase de libération débutant sans temps de latence.
- 2 - Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend des microcapsules "réservoir" contenant au moins un Principe Actif (PA) -à l'exclusion du périndopril-, ces microcapsules étant du type de celles :
- ♦ constituées par des particules de PA recouvertes chacune d'au moins une pellicule d'enrobage, cette pellicule d'enrobage étant constituée d'un matériau composite :
    - comprenant :
      - au moins un polymère hydrophile A porteur de groupements ionisés à pH neutre,
      - au moins un composé hydrophobe B ;
    - et représentant une fraction massique (% poids par rapport à la masse totale des microcapsules)  $\leq 40$  ;
  - ♦ de diamètre inférieur à 2000 microns et de préférence compris entre 200 et 800 microns et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 600 microns ;
- caractérisées en ce que leur pellicule d'enrobage est constituée par un composite à base de A et de B, dans lequel :
- ➔ le ratio pondéral B/A, est compris entre 0,2 et 1,5 , de préférence entre 0,5 et 1,0,

→ le composé B hydrophobe est sélectionné parmi les produits cristallisés à l'état solide,

et ayant une température de fusion  $T_{\text{fb}} \geq 40^{\circ}\text{C}$ , de préférence  $T_{\text{fb}} \geq 50^{\circ}\text{C}$ , et plus préférentiellement encore  $40^{\circ}\text{C} \leq T_{\text{fb}} \leq 90^{\circ}\text{C}$ .

5

3 - Forme galénique selon la revendication 2, caractérisée en ce que le polymère hydrophile A est choisi parmi :

- les copolymères d'acide (méth)acrylique et d'ester alkyle (e.g méthyle) d'acide (méth)acrylique et leurs mélanges;
- 10 - les dérivés de la cellulose, de préférence : cellulose acétate et/ou phtalate, hydroxypropylméthylcellulose phtalate, hydroxypropylméthylcellulose acétate et/ou succinate ;
- et leurs mélanges.

15

4 - Forme galénique selon la revendication 2 ou 3, caractérisée en ce que le composé B est choisi parmi le groupe de produits suivants :

- cires végétales prises à elles seules ou en mélanges entre-elles ;
- huiles végétales hydrogénées prises à elles seules ou en mélange entre-elles ; de
- 20 préférence choisies dans le groupe comprenant : l'huile de coton hydrogénée, l'huile de soja hydrogénée, l'huile de palme hydrogénée et de tous mélanges entre-elles .
- mono et/ou di et/ou tri esters du glycérol et d'au moins un acide gras, de préférence l'acide béhénique, pris à eux seuls ou en mélange entre eux ;
- et leurs mélanges.

25

5 - Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que, à pH constant 1,4, la phase de libération contrôlée suivant la phase de latence est telle que le temps de libération de 50 % du PA ( $t_{1/2}$ ) se définit comme suit (en heures) :

30

$$\begin{array}{ll} & 0,25 \leq t_{1/2} \leq 35 \\ \text{de préférence} & 0,5 \leq t_{1/2} \leq 20. \end{array}$$

6 - Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase de libération suivant le passage de pH 1,4 à pH 6,8, qui s'effectue sans temps de latence, est telle que

35

le temps de libération de 50 % du PA ( $t_{1/2}$ ) se définit comme suit (en heures) :

$$\begin{array}{ll} & 0,25 \leq t_{1/2} \leq 20 \\ \text{de préférence} & 0,5 \leq t_{1/2} \leq 15. \end{array}$$

- 7- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les microcapsules comprennent une seule pellicule d'enrobage composite AB.
- 5 8- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le PA est déposé sur un cœur neutre de diamètre compris entre 200 et 800 microns et de préférence compris entre 200 et 600 microns.
- 9- Forme galénique selon la revendication 8, caractérisée en ce que le cœur neutre  
10 contienne du sucrose et/ou du dextrose et/ou du lactose.
- 10- Forme galénique selon la revendication 8, caractérisée en ce que le cœur neutre soit une microsphère de cellulose.
- 15 11- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que le PA mis en oeuvre appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes : antitumorales, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombotiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques,  
20 antiviraux, anticancéreux, anti inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.
- 25 12- Forme galénique selon la revendication 11, caractérisées en ce que le PA est choisi parmi les composés suivants : amoxicilline, metformine, acide acétylsalicylique, pentoxifylline, prazosine, acyclovir, nifedipine, diltiazem, naproxen, ibuprofène, flurbiprofène, ketoprofène, fenoprofène, indométhacine, diclofénac, fentanyl, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, nicardipine, terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazépine, ranitidine, énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, fampiclovir,  
30 spironolactone, 5-asa, quinidine, morphine, pentazocine, paracétamol, oméprazole, métoclopramide et leurs mélanges.
- 13- Forme galénique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle est un comprimé, avantageusement orodispersible, une poudre ou une gélule.
- 35 14- Utilisation des microcapsules telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour la préparation de formes galéniques orales microparticulaires,

pharmaceutiques ou diététiques, de préférence sous forme de comprimés avantageusement orodispersibles, de poudres ou de gélules.



1/2

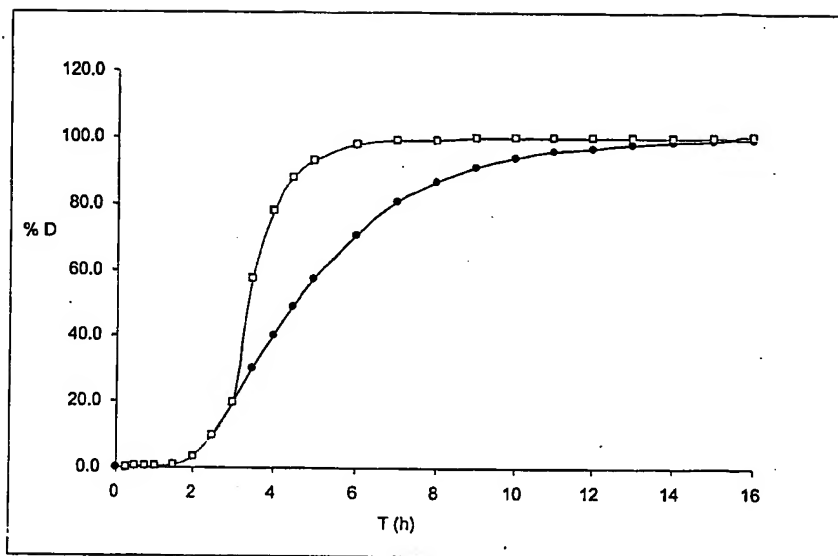


FIG 1

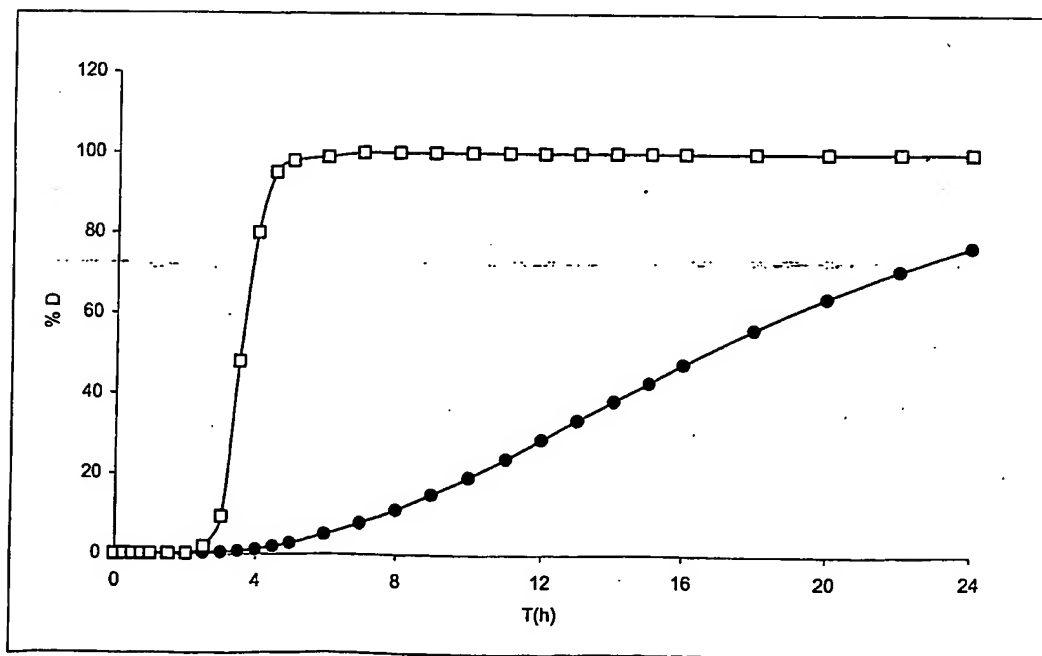


FIG 2

2/2

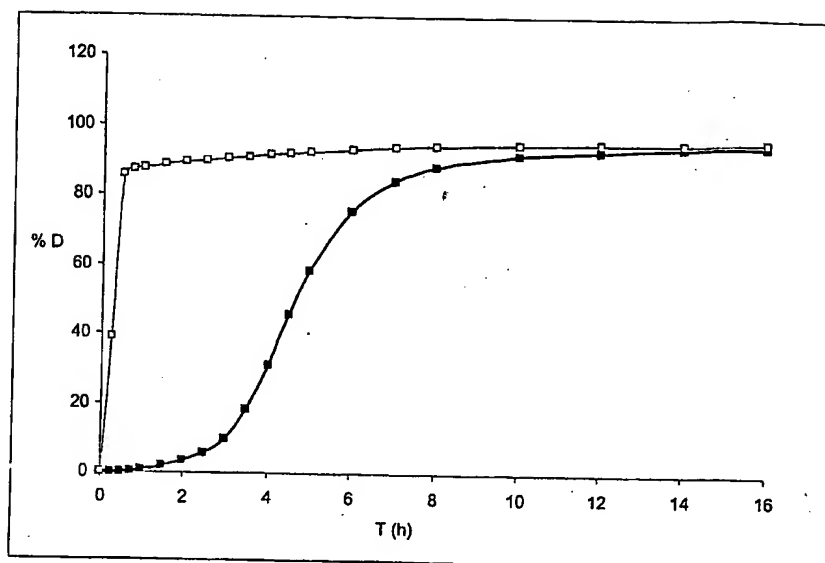


FIG 3